

Ana Margarida Batista Dias

Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn – uma revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn – uma revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn – uma revisão narrativa

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária sob a orientação
da Prof.^a Doutora Amélia Assunção”

Ana Margarida Batista Dias

RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crónica, autoimune e de etiologia complexa. Crê-se que a DC é sustentada por uma resposta imunológica anómala e resulta da interligação entre fatores ambientais e genéticos. Apresenta um quadro clínico que inclui alterações intestinais e extra-intestinais. Esta tese foca-se sobre uma classe de manifestações extra-intestinais da DC, as manifestações orais. As lesões orais são variadas e podem afetar diferentes zonas da cavidade oral, como por exemplo a gengiva, os lábios e a mucosa.

Dentro da ampla gama de possíveis manifestações orais da Doença de Crohn encontra-se a Doença Granulomatosa Orofacial (DGO). No entanto, a DGO pode também resultar de outras patologias inflamatórias sistémicas e até de outros fatores, como alterações imunológicas, infeções microbianas e hipersensibilidade alimentar ou a materiais dentários.

Com base na sintomatologia apresentada, poderá ser necessária a realização de variados exames para esclarecer a etiologia da DGO, nomeadamente, a sua possível associação com DC.

No que diz respeito à terapia médica, atualmente, o grande objetivo é direcionar a mesma para o controlo do processo inflamatório e a melhoria da qualidade vida.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Doença Granulomatosa Orofacial, Inflamação Oral, Patologia Oral.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease, as well as an autoimmune disorder with a complex aetiology. CD is believed to result from an abnormal immune response that emerges from the interplay of environmental and genetic risk factors. It presents a clinical picture which includes intestinal and extra-intestinal alterations.

This thesis analyses one type of extraintestinal CD manifestations - oral manifestations. Oral lesions are varied and may affect different areas of the oral cavity, such as the gingiva, lips and mucosa.

Within the wide range of possible oral manifestations of CD is the Orofacial Granulomatosis Disease (OFG). However, OFG can also derive from other systemic inflammatory conditions and even other factors, such as immunological alterations, microbial infections and food hypersensitivity or hypersensitivity to dental materials.

Based on the provided symptomatology, a wide range of clinical and imagiological exams may be necessary to clarify the aetiology of OFG, namely, its possible association with CD.

With regard to medical therapy, currently, the main aim is to focus on controlling the inflammatory process and improving the quality of life.

Key-words: Crohn's disease, Orofacial Granulomatosis Disease, Oral Inflammation, Oral Pathology.

DEDICATÓRIA

À minha pessoa, ao meu norte, à minha guia, à minha mãe. Por toda a paciência, todo o carinho, todas as palavras. Por me ensinares a colocar o máximo do que sou em tudo o que faço. Por me mostrares que não há limites para irmos mais além e sermos melhores, mesmo que implique enxugar lágrimas. E nós, sim, seremos sempre melhores juntas.

À minha Rita Melo, irmã do coração, casa. Por me esperares, sempre, com o mesmo abraço. Por me deixares seguir o meu caminho sem nunca me largares a mão. Por me encorajares na aventura e descoberta desta vida e me amparares as quedas. Por sermos tão nós, sem porquê.

Aos meus amigos de sempre, que me viram crescer. Tenho a certeza que sem vocês não conseguia. Por tudo o que vivemos desde os seis anos. Por sermos tão únicos, tão inseparáveis juntos. Por serem sempre o meu melhor escape, a minha melhor gargalhada. Por encontrarmos sempre tempo para um café.

Às Pop Stars. Pela partilha, pela disponibilidade, por sonharmos alto juntas. Pelas conversas que serão sempre só nossas (e ainda bem). Por serem ombros amigos nos maus momentos e mãos dadas nos bons. A vossa felicidade será sempre a minha.

Ao Combinado 6, as minhas metades. Por todos os momentos que vivemos durante 5 anos e que seguramente recordaremos (ou não) por muitos mais. Por nos completarmos tão bem, por me fazerem tão feliz sem nunca pedir nada em troca. Por serem a verdadeira definição de amor.

Ao meu binómio, Rita Vieira, porque te adoro. Somos uma laranja inteira. Pela ajuda, pelos sorrisos, por seres tão genuína como só tu sabes. Por teres sido a minha segunda casa, por acreditares mais em mim do que eu própria.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me terem ensinado, por todas as horas dispensadas. Por me terem dado todas as condições para que eu tenha chegado onde cheguei. Por serem sempre a minha âncora. A vocês, um obrigada nunca será suficiente.

Aos meus avôs, tios e primos, por estarem sempre presentes. Por arranjam sempre espaço para uma chamada, uma mensagem. Por me mostrarem que não há nada mais importante do que a família.

À Associação de Estudantes da Universidade Fernando Pessoa, uma casa. Por tudo aquilo que me ensinou, pelas oportunidades que me deu. Pelo que alcançámos juntos, pela equipa que formamos. Mais que uma aprendizagem, um lugar no coração.

À minha orientadora Prof. Doutora Amélia Assunção. Pela disponibilidade, pelo apoio, pela prontidão. Obrigada.

ÍNDICE		Pág.
Índice de tabelas		x
Índice de figuras		xi
Índice de acrónimos, siglas e abreviaturas		xii
I Introdução		1
1.1 Materiais e Métodos		2
II Desenvolvimento		2
1. Doença de Crohn		2
1.1 Sintomatologia da DC		3
1.2 Métodos de diagnóstico		4
1.3 Terapêutica		5
2. Doença de Crohn na Cavidade Oral		6
3. Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn ..		7
3.1 Manifestações clínicas e características das lesões		8
3.2 Epidemiologia		9
3.3 Imunologia da DGO		9
3.4 Métodos de diagnóstico		10
3.5 Tratamento		11
III Discussão		12
IV Conclusão		15
V Bibliografia		16
VI Anexos		20

ÍNDICE DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Caracterização das lesões específicas e não-específicas da cavidade oral	20

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Possíveis causas da DGO	22

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

DC - Doença de Crohn

DGO - Doença Granulomatosa Orofacial

DII - Doença Inflamatória Intestinal

CU - Colite Ulcerosa

GPA - Granulomatose com Poliangiite

SMR - Síndrome de Melkersson-Rosenthal

TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa

INF- γ –Interferão-gama

Th1 –Células T-helper tipo 1

MMP – Metaloproteases da matriz

CTE – Enterografia por tomografia computadorizada

RM – Ressonância magnética

I. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até ao reto (Ballester Ferré *et al.*,2018). O seu diagnóstico é delicado e pode ser necessário recorrer a diversos métodos para o efeito: análises sanguíneas, endoscopia, colonoscopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, e até, se necessário, biópsia. Pode apresentar-se manifestando-se sintomaticamente ou patologicamente, tanto a nível intestinal como a nível extraintestinal (Millan,2017).

Dentro das manifestações extraintestinais da DC, temos como parte integrante a sintomatologia que afeta a cavidade oral, a qual poderá ser identificada pelo Médico Dentista, o que é de bastante relevância, uma vez que poderá constituir a primeira manifestação deste tipo de patologia intestinal.

A Doença Granulomatosa Orofacial (DGO) é considerada uma patologia associada a Doença de Crohn, podendo evidenciar-se como indício primário da mesma (Sarra,2016). Assim como a DC, também a DGO apresenta dificuldades aquando do diagnóstico, sendo necessário recorrer à histopatologia. Ainda que a DGO tenha um espectro diverso de apresentações e uma etiologia ainda não totalmente esclarecida, não podemos negar a relação estreita existente entre ambas as doenças.

O termo DGO tem sido utilizado para descrever inchaço da área orofacial, maioritariamente dos lábios, resultado de um processo inflamatório granulomatoso (Kim *et al.*,2010) e, para além da DC, é reportado em associação com outras patologias sistémicas, tais como Colite Ulcerosa (CU), Sarcoidose, Granulomatose com Poliangiite (GPA) e Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) (Troiano *etal.*,2015).

Esta revisão narrativa tem como principal objetivo analisar a associação entre DGO e DC, na medida em que a DGO pode ocorrer como parte integrante da sintomatologia oral da DC. É ainda pretendido o aprofundamento de conhecimentos sobre ambas as doenças, na medida em que os mesmos possam, *a posteriori*, ser devidamente utilizados

na prática clínica. É fulcral o correto reconhecimento e diagnóstico de patologias orais numa consulta de Medicina Dentária, nunca esquecendo a necessidade de projetar a cavidade oral num todo que é o corpo humano, considerando, assim, uma possível relação da patologia oral observada com patologias sistémicas.

1.1 – Materiais e Métodos

Para a correta realização deste trabalho, a metodologia utilizada baseou-se na pesquisa bibliográfica feita na base de dados PubMed. Para que a mesma fosse possível de maneira acertada, selecionaram-se as seguintes palavras-chave: “Crohn’s disease”, “Orofacial Granulomatosis Disease”, “Oral Inflammation”; “Oral Pathology”. Para a correta seleção dos artigos, definiram-se critérios de inclusão como: presença de 2 ou mais palavras-chave (das que foram apresentadas no parágrafo acima); limite temporal de janeiro de 1985 a setembro de 2019; tema relacionado o mais possível com a temática da revisão. O idioma original dos artigos não foi considerado como um critério de inclusão, visto que foram utilizados artigos em inglês, espanhol e português.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença de Crohn

A DC é uma condição crónica que deriva de um complexo processo inflamatório e heterogéneo e que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. O íleo terminal e o cólon são as zonas mais afetadas, embora em cerca de 5% (ou menos) dos casos se manifeste desde a cavidade oral até o íleo intermédio (Cosnes *et al.*,2011; Torres *et al.*,2017; Laube *et al.*,2018).

Quando a DC afeta o intestino, todas as camadas deste órgão – epitélio, mucosa, submucosa, camada muscular – se encontram afetadas. Também é característico das lesões serem descontínuas, podendo encontrar-se partes sãs entre as partes afetadas. Pelo contrário, a Colite Ulcerosa (CU), outra Doença Inflamatória Intestinal (DII), afeta a mucosa do cólon e reto e apresenta lesões contínuas (Feakins,2014; Tontini *et al.*,2015; Ungaro *et al.*,2017).

É estimado que a incidência de DC seja de 1 a 4 pessoas em 100.000, fazendo desta a segunda DII mais comum, logo a seguir à CU (Padmavathi *et al.*,2014).

Estudos mais recentes demonstram ainda que a DII tem vindo a aumentar a sua incidência, tanto na Europa como em países considerados de baixo risco (por exemplo, Japão e Índia) (Labetoulle *et al.*,2018).

Acredita-se que a DC seja o resultado de interação entre vários fatores genéticos e ambientais, incluindo a composição da microflora intestinal ou possíveis infeções (Torres *et al.*,2017). Ainda que a sua causa seja multifatorial, o resultado passa, inevitavelmente, por uma resposta imunológica anormal.

No que diz respeito à inflamação ativa, a resposta a componentes microbianos do intestino leva à infiltração de neutrófilos e monócitos na mucosa intestinal, bem como à ativação de células apresentadoras de antígeno, sendo consequentemente, ativadas as células T (Heitor de Souza and Fiocchi,2016).

Sendo assim, em hospedeiros geneticamente suscetíveis, uma resposta imunológica mais agressiva por parte das células T pode resultar numa exacerbada inflamação, com tendência crónica, podendo levar ao desenvolvimento de DC (Khanna and Raffals, 2017). Esta mesma resposta exacerbada por parte das células T-helper tipo 1 (Th1), provoca uma secreção acentuada de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e o interferão-gama (IFN- γ) que, atuando em fibroblastos e macrófagos, induzem a produção de grandes quantidades de enzimas, como as metaloproteases da matriz (MMP), as quais irão degradar matriz extracelular (Li *et al.*,2019). Este processo pode ser responsável pela formação de úlceras e fístulas, que aparecem com frequência em pacientes com DC (MacDonald *et al.*,2005).

1.1. Sintomatologia da DC

A sintomatologia da DC pode ser variada, dependendo do portador, da intensidade inflamatória, da zona do trato gastrointestinal afetada e do período de atividade ou remissão da doença.

Os sintomas mais frequentes são a dor abdominal e os episódios de diarreia (Ballester Ferré *et al.*,2018). No entanto, há vários outros que vão sendo descritos pelos inúmeros pacientes, como perda de peso, anemia, obstipação e febre.

Sintomas/sinais tais como diarreia com perda de sangue, deficiências acentuadas de ferro e elevados níveis de proteína C reativa, taxas de sedimentação bastante alteradas e despertares noturnos, requerem especial atenção devido à sua gravidade (Feuerstein and Cheifetz,2017).

Para além do quadro clínico apresentado na maior percentagem dos casos, a DC pode revelar manifestações extraintestinais, por exemplo na cavidade oral, as quais vão ser descritas no capítulo seguinte. As manifestações extra-intestinais (Juillerat *et al.*,2008; Kruis and Phuong Nguyen,2016; Shin *et al.*,2018) incluem:

- Manifestações oculares (Uveíte, Esclerite Ocular)
- Manifestações na pele (por exemplo Eritema Nodoso)
- Manifestações nas articulações e/ou ossos (Osteoporose, entre outras);
- Manifestações pulmonares (embora apenas em alguns casos);
- Granulomatose Genital;
- Má absorção de diversos nutrientes como Ferro, Zinco, Magnésio e Vitamina B12.

1.2. Métodos de diagnóstico

O diagnóstico da DC é clínico e pode mostrar-se complicado, devido à diversidade de sintomas, que podem ser insidiosos e variáveis de pessoa para pessoa.

Por essa mesma razão, os métodos de diagnóstico utilizados incluem exames laboratoriais, endoscopia, colonoscopia, exames radiológicos e também anatomopatológicos.

Segundo Feuerstein e Cheifetz (2017):

- A endoscopia é o método de diagnóstico mais comum quando se trata de casos ao nível do cólon ou íleo e os seus achados são maioritariamente lesões da mucosa intestinal com diversos graus de inflamação (que podem incluir eritema e úlceras).
- Tanto a enterografia por tomografia computadorizada (CTE) como a enterografia por ressonância magnética são exames radiológicos úteis para o diagnóstico da DC. Permitem a visualização da parede do intestino, respetiva mucosa e ainda complicações extraluminais.
- A nível patológico, o granuloma é um achado clássico na DC. Também é comum encontrar infiltrados de linfócitos, granulócitos, desordem na arquitetura das células e até metaplasia celular, o que suporta a inflamação crónica.

1.3. Terapêutica

A terapêutica da DC manifesta dois objetivos principais. O primeiro é tratar o processo inflamatório e as complicações que este implica para o doente. O segundo é dirigido para a diminuição de recidivas e, por sua vez, manutenção de um estado de remissão da doença. Em ambos os objetivos, a terapêutica é feita de maneira a minimizar os impactos negativos da patologia na saúde.

Com os avanços atingidos pela Medicina, já somos capazes de individualizar cada tratamento e adaptar o mesmo mediante as necessidades de cada paciente.

Segundo Veauthier e Hornecker (2018), as decisões do tratamento podem ser tomadas com base em fatores de baixo ou médio-alto risco. Entre os fatores de baixo risco temos a idade em que se diagnostica a doença, úlceras superficiais e envolvimento anatómico limitado. Uma extensão anatómica elevada, úlceras profundas e cirurgias prévias fazem parte dos fatores de médio-alto risco.

Fazem parte da terapêutica farmacológica os seguintes fármacos: ácido 5-aminossalicílico, corticosteroides (já utilizados desde 1950 para a remissão da DC (Gajendran *et al.*,2018)), imunossuppressores (exemplo: Metotrexato), os quais não induzem remissão mas mantêm esta condição e os fármacos biológicos que utilizam

anti-TNF- α . Para além dos fármacos, também o tratamento cirúrgico é recorrente, quando se trata de casos intestinais graves. Embora atualmente se pretenda atuar de forma a manter a remissão da doença sem recurso à cirurgia, após 20 anos desde o diagnóstico da DC 80% dos pacientes necessitam de tratamento cirúrgico (Feuerstein and Cheifetz,2017).

Para além do tratamento farmacológico, a dieta é também parte fundamental da estabilidade da remissão na DC, sendo essencial no plano de tratamento. A literatura científica mostra que fatores dietéticos podem influenciar o desenvolvimento de DII, neste caso, de DC, e que o desequilíbrio nutricional pode, de igual forma, contribuir para a sua patogénese. Por esta razão, várias terapias têm vindo a ser testadas, tanto para a indução da remissão da DC como para a manutenção da mesma. A terapia nutricional enteral é uma das opções estudadas como primeira terapia da DC (Durchschein *et al.*,2016; Hansen and Duerksen,2018). Recentemente, foi sugerido que a análise dos polimorfismos de risco associados à DC presentes num indivíduo pode ajudar a direcionar/programar um tipo de dieta que impeça ou controle a manifestação da doença (Ferguson,2015).

2. Doença de Crohn na Cavidade Oral

As lesões orais da DC foram descritas em 1969 por Dudeney e a sua incidência varia de 0,5% a 60% dos casos incluídos em diversos estudos (Padmavathi *et al.*,2014; Tan *et al.*,2016; Jajam *et al.*,2017; Fine *et al.*,2017). As manifestações orais são, em geral, mais prevalentes na DC do que na CU (cerca de 8% dos pacientes com CU apresentam manifestações orais) (Muhvić-Urek *et al.*,2016).

Estudos mostram que as lesões orais da DC podem ocorrer antes, ao mesmo tempo ou depois das manifestações intestinais, sendo mais frequentes no sexo masculino e nas crianças (Muhvić-Urek *et al.*,2016). O mesmo autor refere, ainda, que é importante diferenciar as lesões orais da DC em específicas e não específicas. A tabela 1, em anexo, apresenta a caracterização destes dois tipos de lesão.

As lesões que surgem noutros tecidos poderão ser classificadas como lesões extra-

intestinais específicas da DC quando o exame macroscópico mostra alterações semelhantes às observadas no trato intestinal, aquando de um exame endoscópico. As lesões não específicas podem estar relacionadas com deficiência nutricional, má absorção intestinal, alterações da flora intestinal ou ainda reações adversas ao tratamento medicamentoso (Tan *et al.*,2016).

Na cavidade oral, as zonas mais afetadas por lesões decorrentes da DC são os lábios, a gengiva e a mucosa (mais frequentemente a mucosa vestibular). No entanto, as lesões são muito variadas e, dependendo da sua extensão, podem atingir outras áreas. Apresentando a cavidade oral grande sensibilidade, as mesmas podem causar bastante dor e desconforto ao paciente, pelo que devem ser tratadas com a maior urgência.

Outras manifestações da DC na cavidade oral incluem: cárie dentária, halitose, glossite, disfagia, descoloração da mucosa, líquen plano, envolvimento periodontal, alterações nas glândulas salivares e linfadenopatia submandibular (Jajam *et al.*,2017). Dentro das patologias orais associadas à DC, temos a DGO, que irá ser abordada no capítulo seguinte.

3. Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn

A DGO é um distúrbio pouco comum e crónico, que pode causar grande desconforto no paciente (Thomas *et al.*,2011). O termo foi introduzido pela primeira vez em 1985 por Wiesenfeld e colaboradores (Wisenfeld *et al.*,1985; Tilakaratne *et al.*,2008). É caracterizada pela presença de inflamação granulomatosa não caseosa que afeta os tecidos moles da região oral e maxilofacial, causando ulcerações orais. A DGO pode ser a manifestação oral de diferentes doenças sistémicas como a DC, relação esta que irá ser aprofundada neste capítulo. Para além da DC, também pode relacionar-se com sarcoidose, granulomatose com poliangeíte e síndrome de Melkersson-Rosenthal. Outros estudos apontam para a possível associação de DGO a doenças granulomatosas infecciosas como a tuberculose, a lepra e infeções fúngicas (Troiano *et al.*,2015; Jennings *et al.*,2015; Hullah *et al.*,2019).

Na ausência das situações clínicas acima referidas, a DGO pode resultar de outras

causas. Os fatores imunológicos, as infecções microbianas e a hipersensibilidade a alimentos (Gale *et al.*,2014) ou materiais dentários, fazem parte de um grupo de fatores que, sem outras causas relacionadas, podem originar DGO (Figura 1, em anexo).

Um estudo de Lazarov e colegas (2013) afirma ocorrer reação alérgica ao ouro das coroas dentárias e possivelmente ao mercúrio presente nos materiais, em pacientes com DGO. Também Tomka *et al.* (2011) comprovaram, com três casos clínicos, que o uso de amálgama para restaurações dentárias pode provocar hipersensibilidade tardia e, por sua vez, levar à manifestação da DGO.

Vários estudos têm também demonstrado uma estreita relação entre produtos alimentares e exacerbação de sinais e sintomas de DGO. A sensibilidade aos alimentos na DGO tem vindo a ser observada como um potencial fator agravante, desde a década de 1980. Segundo Campbell *et al.* (2011) os agentes mais relatados são o cacau, a canela e alimentos como cenoura, ovo, queijo e tomate.

3.1. Manifestações clínicas e características das lesões

Qualquer tecido orofacial pode estar implicado na DGO, mas os lábios são, normalmente, os mais afetados, começando por apresentar um edema indolor. Este último tanto pode ser leve, como persistir e tornar-se num edema mais grave e doloroso. Associada, pode ainda notar-se descamação labial. Características adicionais revelam úlceras, gengivite, aumento gengival, queilites angular e “oral cobblestone” (Miest *et al.*, 2016). Mais raramente, pode, também, ocorrer inchaço da metade superior do rosto (Hullah *et al.*,2019 refere Patton *et al.*,1985) e aparecer edema periorbital (Sabet-Peyman *et al.*,2014).

Segundo o estudo original de Wiesenfeld *et al.*(1985), pode ocorrer isoladamente paralisia facial em alguns casos, ou a paralisia facial pode preceder ou seguir o edema e inchaço orofacial (Hullah *et al.*,2019 refere Wiesenfeld *et al.*,1985).

A característica histopatológica predominante da DGO é a presença de granulomas não-caseosos. Um granuloma é uma estrutura compacta e composta por macrófagos,

tipicamente cercados por linfócitos. Também é comum existirem fibroblastos perto dos linfócitos. Os macrófagos, por sua vez, podem fundir-se formando células gigantes multinucleadas (Alawi,2015).

Existem granulomas caseosos/necrosantes e não-caseosos. Os granulomas não-caseosos podem ter etiologia infecciosa, derivar de uma patologia autoimune (como é o caso da DGO), resultar da ingestão de substâncias que produzam efeitos tóxicos no organismo, de drogas/fármacos, ou ter outras causas. O termo “caseoso” refere-se a um tipo de granuloma necrosante, em que, microscopicamente, o material necrótico central tem uma consistência semelhante a um “queijo”. No caso dos granulomas não-caseosos, o mesmo não se verifica. São caracterizados por um aglomerado de histiócitos e células gigantes com indícios de inflamação crônica periférica reduzidos (Shah *et al.*,2017).

3.2. Epidemiologia

A prevalência da DGO é incerta, no entanto, há numerosos relatos de caso na América do Norte e Europa e foi sugerido uma prevalência aproximada de 0,8%, ainda que este valor pareça elevado. Esta patologia pode ocorrer em qualquer idade, embora os estudos reportem maior prevalência em crianças, adolescentes e jovens adultos, sendo que a idade média se encontra entre a segunda e terceira década. Nenhuma predileção a nível de raça ou sexo foi demonstrada consistentemente (Fitzpatrick *et al.*,2011; Miest *et al.*,2016; Hullah *et al.*,2019).

3.3. Imunologia da DGO

Recentemente, Hullah e colaboradores afirmaram que ainda não existem métodos criteriosos que possam avaliar com especificidade os mediadores inflamatórios e imunológicos envolvidos na patogênese da DGO (Hullah *et al.*,2019).

É evidente que nas lesões orais de granulomatose orofacial há um aumento na expressão de interferão-gama (IFN- γ), juntamente com um incremento dos níveis de interleucina-12 (IL-12), de quimiocinas e da expressão de recetores das mesmas. Estes fenómenos sustentam uma resposta imunológica mediada por células Th1 em pacientes com DGO.

No entanto, quando a DGO ocorre em associação à DC, a resposta inflamatória desenvolvida apresenta características comuns à DC. Na DC, tanto a IL-12 como a IL-23 desempenham um papel importante na estimulação da inflamação. O mesmo acontece com a IL-12 na DGO (Sedda *et al.*,2018; Moschen *et al.*,2019;). Em ambas as situações ocorre infiltração de células T (na mucosa intestinal ou na mucosa oral) que, por sua vez, irão potenciar o processo inflamatório.

3.4. Métodos de Diagnóstico

Numa tentativa de percebermos a relação entre DGO e DC, quando são observadas lesões típicas de DGO, o doente deve ser orientado para o médico de família, para que se possa estudar a presença de doenças sistémicas, como a DC, que possam explicar a DGO.

Sabemos que, para que haja um correto e fidedigno diagnóstico, é sempre necessária uma completa história clínica. O mesmo se passa com o diagnóstico de DGO. A história do paciente, bem como o exame clínico, são parte integrante e diminuem os erros de diagnóstico. A biópsia é um método utilizado para diagnóstico de DGO, permitindo identificar os granulomas não-caseosos que a caracterizam (McCartan *et al.*, 2011).

As análises laboratoriais terão de ser incluídas para avaliar diferentes índices hematológicos, tais como os níveis de hemoglobina, de ferro e de vitamina B12, que estarão, potencialmente, diminuídos na DC, contagem de linfócitos, que pode ser um indicador geral de ativação imunológica, assim como inspeção de marcadores inflamatórios, que estarão em percentagem elevada na DC (Miest *et al.*,2017; Müller, 2019). Outros estudos apontam para o teste de calprotectina fecal como ótimo marcador diagnóstico, útil na DC, particularmente quando esta se manifesta no intestino grosso (Stawczyk-Eder *et al.*,2015; Hullah *et al.*,2019).

É importante referir que, por vezes, a DGO antecede a DC. Isto quer dizer que são prováveis casos de doentes que não apresentem, no preciso momento de diagnóstico de DGO, sintomas dolorosos intestinais. No entanto, também nestes casos, para além da biópsia da lesão oral, se deve realizar biópsia do colón, para que se faça um diagnóstico

precoce de DC, se for o caso (Jennings *et al.*,2015).

No caso de existência de sintomas abdominais, os exames imagiológicos, como radiografia abdominal, ressonância magnética (RM) e/ou enterografia por RM, assim como a endoscopia e biópsia, são essenciais, quer seja para confirmar ou refutar a presença de DC (Jennings *et al.*,2015; Hullah *et al.*,2019).

Por outro lado, como já foi referido anteriormente, para além da sua possível associação com DC, a DGO pode apresentar outras associações. Por exemplo, a doença sistémica sarcoidose ou a tuberculose podem ser potenciadoras da DGO. Para confirmar esta hipótese, a radiografia do toráx está indicada e, para o caso da tuberculose, pode ser necessária a realização da prova cutânea tuberculina (Mignogna *et al.*,2003; Müller,2019). Um estudo mais recente salienta a importância de fazer, similarmente, um diagnóstico diferencial entre DGO e Leishmaniose Mucocutânea, visto que esta última pode ser uma causa rara de DGO (Mohammadpour *et al.*,2017). Patch teste ou teste de contacto também é sugerido quando se considera hipersensibilidade (Fitzpatrick *et al.*,2011; Espinoza *et al.*, 2018).

3.5. Tratamento

Quanto à terapêutica da DGO, ainda não se chegou a um consenso, uma vez que há grande variabilidade na resposta terapêutica. Assim, de acordo com a situação clínica apresentada, a terapêutica da DGO tem sido desenhada individualmente. Os principais objetivos da terapia da DGO são diminuir o inchaço orofacial, que é esteticamente indesejado, e controlar as úlceras dolorosas presentes na mucosa oral. Porém, dependendo da sintomatologia da DGO, a intervenção ativa pode nem ser necessária (Al-Hamad *et al.*,2015; Hullah *et al.*,2019).

Corticosteróides e imunossuppressores, quer sejam eles de aplicação tópica (por exemplo, Tracolimus) ou sistémicos (por exemplo, Prednisolona) foram utilizados como terapia única ou combinada, posteriormente, com outros fármacos (por exemplo, Talidomida, Infliximabe, Adalimumabe) (Hegarty *et al.*,2003; Al-Hamad *et al.*,2015). Estes dois últimos são anticorpos anti-TNF- α e são igualmente utilizados na terapia

biológica da DC.

Por outro lado, em alguns estudos clínicos foi tentado, como primeira abordagem para o tratamento da DGO, a eliminação de possíveis alérgenos da dieta dos pacientes afetados, como a canela e o benzoato de sódio. Os mesmos estudos sugerem que esta poderá ser uma terapia bastante eficaz, devendo ser utilizada pelo menos durante 8 semanas antes de se proceder à introdução de imunossuppressores (White *et al.*,2006).

III. DISCUSSÃO

A DC é uma DII que apresenta uma complexa patologia com características de autoimunidade, podendo afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal. A DC possui uma infinidade de apresentações, tanto a nível intestinal, como extraintestinal (Gajendran *et al.*,2018; Chan *et al.*,2018). Esta doença crónica requer um diagnóstico confiável e integral que envolve uma diversidade de exames. Quando um doente apresenta queixas compatíveis com possível DC, a história familiar é bastante importante e significativa, sobretudo quando existem outros casos de DII na família. Com base nos sintomas, poderá ser necessário a execução de análises para verificação de níveis de proteína C-reativa, taxas de sedimentação ou outros componentes de fase aguda (como por exemplo, percentagem de plaquetas). Para além disso, exames imagiológicos, endoscopia, colonoscopia, enterografia por tomografia computadorizada, também se encontram dentro do leque de hipóteses (Baumgart *et al.*,2012).

Ainda que a etiopatogenia precisa da DC seja desconhecida, acredita-se que seja multifatorial ou seja, que fatores imunológicos, genéticos e ambientais contribuam de diferentes formas para a doença. Deste modo, a inflamação da mucosa que é observada na DC será desencadeada por diferentes fatores em indivíduos geneticamente predispostos. Sendo assim, poderá ser agravada face a fatores externos como a alimentação (Laass *et al.*,2014).

Atualmente, as terapias médicas têm sido amplamente direcionadas no controle do processo inflamatório, o que leva a uma melhoria dos sintomas. Deste modo, os principais objetivos das diversas opções de terapia são: o tratamento clínico e

consequente melhora da condição clínica do indivíduo; redução dos efeitos colaterais clínicos; melhorar a qualidade de vida; reduzir a intoxicação por medicação; suporte nutricional do paciente; restringir a necessidade de cirurgia (Feldman *et al.*,2007; Seyedian *et al.*,2019).

No que diz respeito ao Médico Dentista, é importante ter em conta que as manifestações orais e/ou patologias orais fazem parte das manifestações extraintestinais da DC. Existem relatos de taxas de prevalência amplamente variáveis de lesões orais em pacientes com DC. Essas mesmas lesões podem coincidir ou preceder os sintomas intestinais e, na sua maioria, tendem a ser assintomáticas. No entanto, também podem provocar grande desconforto ao paciente, pelo qual terão de ser devidamente tratadas. Sendo assim, a nível oral, a DC pode ter efeitos bastante negativos, o que chama a atenção especial dos médicos dentistas (Tan *et al.*,2016).

A DGO é uma das patologias orais que podem estar associadas à DC, que ocorre com mais frequência em crianças e jovens adultos, e apresenta envolvimento maioritário da mucosa labial e bucal (Hagen *et al.*,2015; Müller,2019).

Num paciente com DGO, anormalidades em marcadores inflamatórios, exames hematológicos alterados e características de ulceração bucal são bastante sugestivos de DC subjacente. Enquanto a apresentação de DGO não prediz, obrigatoriamente, o desenvolvimento posterior de DC, esta é mais provável ocorrer em casos onde há história familiar de DC e no início da infância. No geral, no início da infância, a granulomatose orofacial foi associada a aproximadamente 25% de probabilidade de desenvolver DC dentro de 10 anos. Por outro lado, em adultos, a granulomatose orofacial foi associada a 10% da probabilidade de desenvolver DC, no mesmo período de tempo (Lazzerini *et al.*,2014; Hullah *et al.*,2019).

Outro estudo revela que, mesmo sendo a investigação sobre a história natural da DGO e a sua relação com a DC insuficiente, a prevalência da coexistência entre as duas patologias pode ser maior do que o relatado até ao momento. Este mesmo estudo acrescenta que a importância da realização de exames de diagnóstico de DC num paciente com DGO se deve ao facto de os sintomas de DC intestinal poderem estar

silenciosos (Lazzerini *et al.*,2015).

Segundo outro estudo, a forte associação entre DGO e DC e a histologia semelhante entre ambas (presença de granulomas não-caseosos e infiltrado inflamatório crónico), é sugestiva de que a DGO é uma manifestação da DC numa proporção de pacientes pediátricos bastante alta (Tuxen *et al.*,2010).

Embora a DGO possa ocorrer associada a DC, pode também estar relacionada com outras doenças sistémicas como a tuberculose, a hipersensibilidade alimentar ou a materiais dentárias, fatores imunológicos e ainda infeções microbianas (Lazzerini *et al.*,2015; Al-Hamad *et al.*,2015).

A restrição de alguns alimentos da dieta está entre as opções de tratamento da DGO. É provável que em alguns casos a terapêutica seja simples, à base de medicação tópica e que, noutros mais graves, a gama de tratamentos para a DC possa ser utilizada para a DGO (Zbar *et al.*,2012).

É indispensável que o Médico Dentista consiga perceber a importância da relação da cavidade oral com as diversas doenças sistémicas, tomando o corpo humano como um todo, sempre que possível. O diagnóstico precoce que poderá ser feito pelo Médico Dentista é uma mais-valia para que o tratamento da patologia seja eficiente e realizado com sucesso. Por isso mesmo, cabe ao Médico Dentista na presença de sintomatologia oral de DGO, encaminhar o doente de modo a que este possa entender da melhor forma a sua condição e receber tratamento adequado.

IV. CONCLUSÃO

A Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn é um tópico ainda controverso. No entanto, a presença de estudos e artigos que relacionam ambas as patologias não nos deixa pôr de parte a sua ligação.

A DC, fazendo parte das DII mais incidentes pode, para além dos sintomas habituais, manifestar-se de outras formas denominadas extra-intestinais. Quando se apresenta na cavidade oral, é necessário diferenciar as lesões específicas das não-específicas sendo que ambas podem causar bastante desconforto ao paciente e por isso devem ser tratadas o mais rápido possível. Dentro das patologias que podem estar relacionadas com a DC, é de sublinhar a DGO.

Tanto a DC como a DGO apresentam-se como condições sem exata etiopatogenia. No entanto, ambas são suportadas por uma resposta imunológica e inflamatória acentuada. A DGO, que se caracteriza pela presença de granulomas não-caseosos e infiltrado inflamatório crónico, pode realmente coincidir ou não com a presença de DC, podendo manifestar-se antes da doença intestinal. Por esta mesma razão, é necessário que um correto diagnóstico seja feito em conjunto com uma equipa multidisciplinar.

Posto isto, é importante ressaltar a importância do papel do Médico Dentista, tanto no diagnóstico da DC e suas manifestações orais como no diagnóstico da DGO associada a DC. É necessário que o próprio consiga fazer o controlo da sintomatologia do paciente em conjunto com o médico de família/gastroenterologista para que, desta forma, a terapia farmacológica seja eficaz e melhore a qualidade de vida do paciente.

V. BIBLIOGRAFIA

- Alawi F. (2005) Granulomatous disease of the oral tissues: Differential diagnosis and update. *Dental Clinics of North America*.49:203-221.
- Al-Hamad A, Porter S, Fedele S. (2015). OrofacialGranulomatosis. *Dermatologic Clinics*. 33:433-446.
- Ballester Ferré MP, *et al.* (2017). Enfermedad de Crohn. *Medicina Clinica* (Barc). 151:26-33.
- Baumgart, D. and Sandborn, W. (2012). Crohn’s disease.*The Lancet*. 380:1590-1605.
- Campbell H. *et al.* (2011). Review article: Cinnamon- and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 34:687–701.
- Chan W, Mourad F, Leong R. (2018). Crohn’s disease associated strictures. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 33:98–1008.
- Cosnes J, *et al.* (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 140:1785-1794.
- De Souza H, Fiocchi C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 13:13–27.
- Durchschein F, Petritsch W, Hammer H. (2016). Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World Journal of Gastroenterology*. 22:2179–2194.
- Espinoza I, *et al.* (2018). Orofacial granulomatosis and diet therapy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 93:80–85.
- Feakins R. (2014). Ulcerative colitis or Crohn’s disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 64:317–335.
- Feldman P, Wolfson D, Barkin J. (2007). Medical management of Crohn’s disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 20:269–281.
- Ferguson L. (2015). Nutritional Modulation of Gene Expression: Might This be of Benefit to Individuals with Crohn’s Disease? *Frontiers in Immunology*. 6:467.
- Feuerstein J, Cheifetz A. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 92:1088–1103.
- Fine S, *et al.* (2017). Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 62:3269–3279.
- Fitzpatrick L, *et al.* (2011). Patch testing for food-associated allergies in orofacial granulomatosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 40:10–13.
- Gajendran M, *et al.* (2018). A comprehensive review and update on Crohn’s disease. *Disease-a-Month*. 64:20–57.
- Gale G, Östman S, Saalman R, Telemo E, Hasséus B. (2014). Immunophenotype in orofacial granulomatosis with and without Crohn’s disease. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 19:84–591.
- Hagen J, Swoger J, Grandinetti L. (2015). Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *DermatologicClinics*. 33:417–431.
- Hansen T, Duerksen D. (2018). Enteral nutrition in the management of pediatric and adult Crohn’s disease. *Nutrients*. 10:537.

- Harikishan G, et al. (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 4:431.
- Hegarty A, Hodgson T, Porter S. (2003). Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 95:576–585.
- Hullah E, Escudier M. (2019). The mouth in inflammatory bowel disease and aspects of orofacial granulomatosis. *Periodontology 2000*. 80:61–76.
- Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 9:1242–1248.
- Jennings V, Williams L, Henson S. (2015). Orofacial granulomatosis as a presenting feature of Crohn's disease. *BMJ Case Reports*. 2015: bcr2013203005
- Juillerat P, et al. (2008). Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 76:141–148.
- Khanna S, Raffals L. (2017). The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterology Clinics of North America*. 46:481–492.
- Kim S, Lee E. (2010). Orofacial granulomatosis associated with Crohn's disease. *Annals of Dermatology*. 22:203–205.
- Kruis W, Phuong Nguyen G. (2016). Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Digestive Diseases*. 34:105–111.
- Laass M, Roggenbuck D, Conrad K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews*. 13:467–471.
- Labetoulle R, Paul S, Roblin X. (2018). Filgotinib for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 27:295–300.
- Lankarani K, Sivandzadeh G, Hassanpour S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 19:1117-1120.
- Laube R, et al. (2018). Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 33:355–364.
- Lazarov A, et al. (2003). Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 49:1117–1120.
- Lazzarini M, Bramuzzo M, Ventura A. (2014). Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 20:7497–7504.
- Lazzarini M, Martelossi S, et al. (2015). Orofacial granulomatosis in children: Think about Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 47:338–341.
- Li J, et al. (2019). Pathogenesis of fibrostenosing Crohn's disease. *Translational Research*. 209:39–54.
- MacDonald T, Disabatino A, Gordon, J. (2005). Immunopathogenesis of Crohn's disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 30:118–125.
- Mays J, Sarmadi M, Moutsopoulos N. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 12:265-282.
- McCartan B, et al. (2011). Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*. 17:696–704.

- Miest R, Bruce A, Rogers R. (2016). Orofacial granulomatosis. *Clinics in Dermatology*. 34:505–513.
- Miest R, *et al.* (2017). A Diagnostic Approach to Recurrent Orofacial Swelling: A Retrospective Study of 104 Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 92:1053–1060.
- Mignogna M, *et al.* (2003). The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 32:200–205.
- Millan, I.C.S. (2020). Manifestações orais da doença de Crohn. Tese de Mestrado em Medicina Dentária. *Repositório da Universidade Fernando Pessoa*.
- Mohammadpour I, *et al.* (2017). Lip leishmaniasis: A case series with molecular identification and literature review. *BMC Infectious Diseases*. 17:96.
- Moschen A, Tilg H, Raine T. (2019). IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 16:185–196.
- Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrusic-Sincic B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 22:5655–5667.
- Müller S. (2019). Non-infectious Granulomatous Lesions of the Orofacial Region. *Head and Neck Pathology*. 13:449–456.
- Oza N, Doshi J. (2017). Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian Journal of Dental Research*. 28:661-665.
- Padmavathi B, *et al.* (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 18:139–142.
- Patton D, *et al.* (1985). ORO-Facial granulomatosis: a possible allergic basis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 23:235–242.
- Sabet-Peyman E, Woodward J. (2014). A case series of patients diagnosed with orofacial granulomatosis presenting primarily with dense infiltrates and severe periorbital edema. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 30:151–155.
- Saede A, *et al.* (2016) Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10: ZD12–ZD13
- Sarra A, *et al.* (2016). Orofacial granulomatosis as early manifestation of Crohn's disease: Report of a case in a paediatric patient. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 17:318–321.
- Sartini A, *et al.* (2011). Update on Crohn's disease: A polymorphic entity. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 57:89-95.
- Sedda S, Bevivino G, Monteleone G. (2018). Targeting IL-23 in Crohn's disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 14:907–913.
- Syedean S, Nokhostin F, Malamir M. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*. 12:113–122.
- Shah K, Pritt B, Alexander M. (2017). Histopathologic review of granulomatous inflammation. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 7:1–12.
- Shin D, *et al.* (2018). Pulmonary Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease Treated Successfully with Adalimumab. *The Korean journal of gastroenterology*. 72:141–145.
- Stawczyk-Eder K, *et al.* (2015). Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. *Archives of Medical Science*. 11:353–361.

Tan C, *et al.* (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *British Dental Journal*. 221:794–799.

Thomas T, *et al.* (2011). Orofacial Granulomatosis: A Clinicopathologic Correlation. *Head and Neck Pathology*. 5:133–136.

Tilakaratne W, Freysdottir J, Fortune F. (2008). Orofacial granulomatosis: Review on aetiology and pathogenesis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 37:191–195.

Tomka M, *et al.* (2011). Orofacial granulomatosis associated with hypersensitivity to dental amalgam. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 112:335–341.

Tontini G, *et al.* (2015). Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*. 21:21–46.

Torres J, *et al.* (2017). Crohn's disease. *The Lancet*. 389:1741–1755.

Troiano G, *et al.* (2015). Orofacial granulomatosis: Clinical signs of different pathologies. *Medical Principles and Practice*. 24:117–122.

Tuxen A, Orchard D. (2010). Childhood and adolescent orofacial granulomatosis is strongly associated with Crohn's disease and responds to intralesional corticosteroids. *Australasian Journal of Dermatology*. 51:124–127.

Ungaro R, *et al.* (2017). Ulcerative colitis. *The Lancet*. 389:1756–1770.

Veauthier B, Hornecker J. (2018). Crohn's disease: Diagnosis and management. *American Family Physician*. 98:661–669.

White A, *et al.* (2006). Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. *Inflammatory Bowel Diseases*. 12:508–514.

Wiesenfeld D, Ferguson M, Mitchell D, *et al.* (1985). Oro-facial granulomatosis—a clinical and pathological analysis. *Q J Med*. 54:101-113.

Zbar A, *et al.* (2012). Oral Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's and Colitis*. 6:135–142.

VI. ANEXOS

Tabela 1 – Caracterização das lesões específicas e não-específicas da cavidade oral

Lesões Específicas da Cavidade Oral

Inchaço labial	Consiste num aumento do volume labial acompanhado por uma cor vermelha bastante acentuada. Estudos referem, ainda, que este mesmo aumento labial pode levar a fissuras verticais (Harikishan <i>et al.</i> ,2012).
Úlceras lineares	Geralmente estão localizadas nos sulcos bucais e podem ou não ser acompanhadas por mucosa hiperplásica, devido à resposta inflamatória.
Tags mucosas / Lesões ulcerativas da mucosa	Normalmente apresentam-se como lesões brancas na zona vestibular ou retromolar.
“Cobblestoning”	A mucosa pode apresentar, em casos mais graves, áreas edemaciadas delimitadas por pregas, que dão o aspeto de “cobblestoning”. Estudos histopatológicos demonstram também hiperemia da mucosa. (Sartini <i>et al.</i> ,2012). Em algumas ocasiões estas lesões podem dificultar a mastigação ou a fala.
Mucogengivite	Os tecidos gengivais podem tomar características hiperplásicas e granulares. Este tipo de lesão, em alguns casos, estende-se não só à gengiva livre como também à extensão da gengiva até à linha mucogengival. (Lankarani <i>et al.</i> ,2013).

Lesões Não-Específicas da Cavidade Oral

Queilite Angular	É o diagnóstico clínico da lesão que afeta o ângulo da boca. A pele, assim como a mucosa, pode ser afetada. São características a maceração, o eritema e a formação de fissuras (Oza and Doshi,2017). Pode dificultar a fala e/ou a mastigação.
Estomatite Aftosa Recorrente	É uma das lesões com maior prevalência nos doentes com DC, tendo sido reportada em 27% dos casos (Muhvić-Ureket <i>et al.</i> ,2016). Clinicamente apresenta múltiplas úlceras com margens bem definidas. As mesmas são cobertas por uma pseudomembrana acinzentada ou branca e, ao mesmo tempo, rodeadas por uma área eritematosa devido à vasculite localizada (Mays <i>et al.</i> ,2012).
Pioestomatite Vegetante	É uma patologia oral bastante rara, caracterizada por pústulas de cor amarelada ou branca. No caso de romperem, formam uma aparência fissurada. O lábio, o palato mole e duro e a mucosa bucal são as zonas mais afetadas (Saede <i>et al.</i> ,2016).

Figura 1 – Possíveis causas da DGO

